

# 肾细胞癌组织中 b-FGF 的表达与肿瘤微血管密度的关系

车乐<sup>1</sup>, 杨学辉<sup>1</sup>, 朱积川<sup>2</sup>, 王晓峰<sup>2</sup>, 侯树坤<sup>2</sup>

**摘要:**目的 探讨 b-FGF (碱性成纤维细胞生长因子) 在肾癌微血管形成中的作用及与肾癌生物学特性的关系。方法 采用免疫组化技术测定 35 例肾癌患者癌组织和癌旁正常肾组织 b-FGF 表达和 MVD (肿瘤微血管密度)。结果 肾癌组织中 b-FGF 表达明显高于癌旁和周围正常肾组织 ( $P < 0.01$ )。b-FGF 表达升高与肿瘤分期、分级密切相关, 肾细胞癌组织中 MVD 与 b-FGF 表达呈明显正相关。结论 b-FGF 是肾细胞癌组织中重要的血管生长因子之一, b-FGF 表达和 MVD 与肾细胞癌的预后有关。

**关键词:**肾癌;碱性成纤维细胞生长因子;肿瘤微血管密度;免疫组化

中图分类号:R737.11 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2002)02-0116-02

## Relation of expression of b-FGF in renal cell carcinoma and MVD

CHE Le, YANG Xue-hui, ZHU Ji-chuan, et al

Department of Urology, Beijing Army General Hospital, Beijing 100700, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the microvessel density (MVD) and basic fibroblast growth factor (b-FGF) expression in human renal carcinoma. **Methods** The expression of b-FGF and MVD in 35 cases of renal carcinoma were reexamined retrospectively by immunohistochemical staining. **Results** b-FGF and MVD expression were significantly higher in human renal cancer tissue than the normal tissue surrounding the tumor, and the difference was of statistical significance according to clinical stage and clinical grade. **Conclusion** b-FGF plays an important role in angiogenesis in renal carcinoma. The expression of b-FGF and MVD are closely involved in the development and growth of renal cell.

**Keywords:** Renal cell carcinoma; Microvessel density; Basic fibroblast growth factor; Microvessel density; Immunohistochemical staining

肾癌是泌尿系常见恶性肿瘤, 它的生长依赖于血管生成<sup>[1]</sup>。碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)是一种重要的促血管生长因子, 与肿瘤的生长密切相关。微血管密度(MVD)是反映肿瘤血管生成的一种定量指标, 与肿瘤的预后有关。本研究对肾细胞癌组织中 b-FGF 表达和 MVD 情况进行初步研究, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院 1997 年 1 月至 2000 年 5 月肾透明细胞癌手术标本 35 例, 男 23 例, 女 12 例。年龄 31~78 岁, 平均 48 岁。临床 Robson 分期, Ⅰ期 15 例, Ⅱ期 12 例, Ⅲ期 8 例。病理分级: Ⅰ级 18 例, Ⅱ级 13 例, Ⅲ级 4 例。肾癌组织、正常肾组织分别取自对应手术标本瘤体中心、距瘤缘 2 cm 以上。组织标本

福尔马林固定, 常规石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片。

**1.2 实验方法** 采用 LSAB 免疫组化染色法, 步骤操作按药盒说明书。

**1.3 结果判定** b-FGF 表达: 每个高倍视野计数 100 个细胞, 胞浆呈黄色的阳性细胞 <5% 为阴性, >5% 为阳性。MVD: 将胞浆呈黄染的与周围其他组织有明显界限的内皮细胞或内皮细胞串, 无论有无管腔, 计数为一个血管。先在低倍镜(×200)下选择内皮细胞染色最多的区域, 再在高倍镜(×400)下计数这一区域的血管个数, 记录每高倍镜下的血管数, 选最大的 3 个数值的平均数作为 MVD。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 统计软件进行分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料采用样本均数  $t$  检验。

### 2 结果

**2.1 b-FGF 在肾癌组织及癌旁正常组织中的表达** 35 例肾细胞癌组织中 b-FGF 表达 20 例(63%), b-FGF 主要表达于肿瘤细胞浆和细胞表面, 癌旁组织

收稿日期: 2001-02-20; 修回日期: 2002-01-22

作者单位: 1. 100700 北京军区总医院泌尿外科; 2. 北京大学人民医院

细胞胞浆 b-FGF 表达极弱;正常组织标本肾小管,特别是远曲小管和集合管亦有 b-FGF 弱表达。

2.2 b-FGF 表达与病理分级的关系 肾细胞癌 Ⅰ 级的 b-FGF 阳性表达率(75%)明显高于 Ⅱ 级(61.5%)和 Ⅲ 级(50%),而肾细胞癌 Ⅲ 级患者的 b-FGF 阳性表达率分别与 Ⅰ、Ⅱ 级比较,差异分别有显著性( $P < 0.01$ )。b-FGF 表达与病理分级呈明显正相关。

2.3 b-FGF 表达与临床分期的关系 肾细胞癌患者 Ⅰ 期的 b-FGF 阳性表达率(87.5%)明显高于 Ⅱ 期(66.7%)和 Ⅲ 期(46.7%)患者的 b-FGF 阳性表达率,而肾细胞癌 Ⅲ 期患者的 b-FGF 阳性表达率分别与 Ⅰ、Ⅱ 期比较,差异分别有显著性( $P < 0.01$ )。b-FGF 表达与临床分期呈明显正相关。

2.4 MVD 与临床分期、病理分级的关系 MVD 与肾细胞癌临床分期、病理分级成明显正相关趋势( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 不同临床分期、病理分级患者的 MVD(条,  $\bar{x} \pm s$ )

| 类别   | 例数 | MVD              |
|------|----|------------------|
| 病理分级 |    |                  |
| G1   | 4  | 16.18 $\pm$ 3.34 |
| G2   | 13 | 19.7 $\pm$ 5.12  |
| G3   | 18 | 24.47 $\pm$ 6.33 |
| 临床分期 |    |                  |
| I    | 9  | 15.96 $\pm$ 3.04 |
|      | 13 | 18.83 $\pm$ 3.89 |
|      | 17 | 24.78 $\pm$ 5.88 |

注:G2 与 G1 比较  $P < 0.01$ ,G2 与 G3 比较  $P < 0.01$   
 Ⅰ 期与 Ⅱ 期比较  $P < 0.01$ , Ⅱ 期与 Ⅲ 期比较  $P < 0.01$

2.5 b-FGF 表达与 MVD 的关系

肾癌组织 b-FGF 表达与 MVD 呈明显正相关( $P < 0.01$ );癌旁正常组织 b-FGF 表达与 MVD 比较差异无显著性( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 不同 b-FGF 表达肾癌患者的 MVD(条,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 肾癌组织               | 癌旁组织               |
|-----------|--------------------|--------------------|
| b-FGF 阳性组 | 21.34 $\pm$ 4.32 * | 1.94 $\pm$ 0.46 ** |
| b-FGF 阴性组 | 9.26 $\pm$ 3.22    | 1.74 $\pm$ 0.54    |

注:b-FGF 阳性组与阴性组比较,\*  $P < 0.01$ , \*\*  $P > 0.05$

### 3 讨论

恶性肿瘤的生长和转移与肿瘤诱导的血管生成关系密切<sup>[2]</sup>。Hanahan 等<sup>[3]</sup>在转基因鼠肿瘤血管形成模型中发现肿瘤血管形成是实体瘤由休眠状态向增殖状态过渡的标志之一。有文献报道:MVD 与前列腺癌、膀胱癌和结肠癌的生长和转移等密切相关<sup>[4,5]</sup>。本研究发现 MVD 与肾癌患者的病理分级、临床分期均呈明显正相关,表明肾细胞癌的生长、浸润和转移依赖于血管生成。

b-FGF 是肾细胞癌中重要血管生长因子之一<sup>[6]</sup>,有文献报道 b-FGF<sup>[7]</sup>与胰腺癌、膀胱癌和胃癌的发生、发展密切相关。本研究中,不论 b-FGF 在肾癌组织中表达率还是表达强度,均明显高于癌旁正常组织。这与 Fujimoto<sup>[8]</sup>等的结论一致,表明 b-FGF 为肿瘤细胞分泌,并可能促进肿瘤生长。本实验结果还表明,随着分期分级的提高,b-FGF 在肾癌组织中表达率和表达强度均明显升高,而且,b-FGF 表达强度与肾癌的微血管计数呈显著正相关。提示 b-FGF 是肾细胞癌的一种重要的促肿瘤血管生长因子。

Carlos<sup>[9]</sup>发现 b-FGF 在正常肾小球基底膜、近曲小管、远曲小管和集合管内皮细胞中表达阴性,在血管内皮和平滑肌细胞中表达阳性。但本实验显示在肾远曲小管和集合管内皮细胞 b-FGF 胞浆均表达阳性,提示 b-FGF 可能不仅存在于血管内皮细胞内,促进血管内皮分裂、增殖,而且还促进肾脏正常肾小管系统的生长、发育。

总之,肾细胞癌中的 b-FGF 表达与肾癌组织中的血管形成有密切关系,b-FGF 是肾细胞癌发生发展中最重要血管形成诱导因子之一。

#### 参考文献:

- [1] WechselHW,BichlerKH,FeilG,etal.Renalcellcarcinoma:relation of bFGF to the expression of angiogenic factors[J].Anticancer Res,1999,19(2C):1537-1540.
- [2] FolkmanJ.Whatistheevidencethattumorsareangiogenesis-dependent[J]?JNatlCancerInst,1991,82:4-5.
- [3] HanahanD,FolkmanJPL.Patternsandmechanismsof tumor angiogenesis[J].Cell,1996,86(1):353-365.
- [4] OguraY,SatoK,KatoT,etal.Immunohistochemicalanalysisof expressionofangiogenicfactorsandtumorangiogenesisinsuperficialbladdercancer[J].NipponHinyokikagakuZasshi,1998,89(5):529-537.
- [5] TanigawaN,AmyaH,MatsumuraM,etal.Tumorangiogenesis andmodeofmetastasisin patientswithcolorectal cancer[J].Cancer Res,1997,57:1043-1046.
- [6] GospodarowiczD.Fibroblast growthfactor:chemicalstructureandbiologicfunction[J].ClinOrthopRelatRes,1990,257:231-248.
- [7] YamanakaY,FriessH,BuchlerM,etal.Overexpressionofacidic andbasicfibroblast growthfactorsinhuman pancreaticcancer correlateswithadvancedtumorstage[J].CancerRes,1993,53:5289-5296.
- [8] FujimotoK,IchimoriY,KakizoeT,etal.Basicfibroblast growth factorasacandidatetumormarkerforrenalcellcarcinoma[J].JpnJCancerRes,1995,86:182-186.
- [9] CarlosCordon-Cardo,IsraelVlodavsky,AdrianaHaimovitz-Friedman,etal.Expressionofbasicfibroblast growthfactorinnormal human tissues[J].Laboratory Investigation,1990,63(6):832-841.

(熊 静校对)